

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

YASUTOMI, Yasuo
Chuo BLDG.
4-20, Nishinakajima 5-chome, Yodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 532-0011
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 26 August 2004 (26.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference T720/BAP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2003/000329	International filing date (day/month/year) 17 January 2003 (17.01.2003)
Applicant KANEKA CORPORATION et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, EP, GH, KG, KP, KR, MK, MZ, RO, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yoshiko Kuwahara
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 90 90

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/000329



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference T720/BAP	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/000329	International filing date (day/month/year) 17 January 2003 (17.01.2003)	Priority date (day/month/year) 17 January 2002 (17.01.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 309/66, 303/30, 327/32		
Applicant KANEKA CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 July 2003 (09.07.2003)	Date of completion of this report 06 April 2004 (06.04.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/000329

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- the international application as originally filed
 the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00329

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-19, 39-51	YES
	Claims	20-38	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-51	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-51	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: EP 916654 A1 (Kaneka Corp.) May 19, 1999

Document 2: EP 937710 A1 (Ajinomoto Co.) August 25, 1999

Document 3: Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, "Shin Jikken Kagaku Koza 15 Sanka to Kangen I-1," Maruzen Co., Ltd., 1976, pages 52 to 53

Claims 20-38

Based on the descriptions in documents 1 and 2 cited in the international search report, the inventions of claims 20-38 lack novelty and an inventive step.

Documents 1 and 2 describe a method for producing 2-aralkyl-3-acetylthiopropionic acid by reacting 2-aralkyl-3-sulfonyloxypropionic acid or 2-aralkyl-3-halopropionic acid with a thioacetic acid salt.

Claims 1-19 and 39-51

Based on the descriptions in documents 1-3, the inventions of claims 1-19 and 39-51 lack an inventive step.

Document 1 describes the production of 2-aralkyl-3-sulfonyloxypropionic acid by oxidizing 2-aralkyl-3-sulfonyloxy-1-propanol, and document 3 describes the production of a carboxylic acid by oxidizing primary alcohols by a permanganate. Therefore, persons skilled in the art could easily use the permanganate described in document 3 in the oxidation reaction of document 1.

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

REC'D 22 APR 2004

WIPO PCT

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 T 7 2 0 / B A P	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO 3 / 00329	国際出願日 (日.月.年) 17.01.2003	優先日 (日.月.年) 17.01.2002
国際特許分類 (IPC) Int. C17 C07C 309/66, 303/30, 327/32		
出願人（氏名又は名称） 鐘淵化学工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)

この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.07.2003	国際予備審査報告を作成した日 06.04.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 前田 憲彦	4H 8318
	電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、	出願時に提出されたもの 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、	
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、	
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、	出願時に提出されたもの PCT19条の規定に基づき補正されたもの 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、	
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、	
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、	
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、	出願時に提出されたもの 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、	
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、	
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、	出願時に提出されたもの 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、	
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、	

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1. における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V.. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N) 請求の範囲 1-19, 39-51 有
 請求の範囲 20-38 無

進歩性 (I S) 請求の範囲 1-51 有
 請求の範囲 1-51 無

産業上の利用可能性 (I A) 請求の範囲 1-51 有
 請求の範囲 1-51 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献 1. EP 916654 A1 (Kaneka Corp.) 1999.05.19

文献 2. EP 937710 A1 (Ajinomoto Co.) 1999.08.25

文献 3. 日本化学会編, 新実験化学講座 15 酸化と還元 I-1, 丸善,
 1976年, p. 52-53

請求の範囲 20-38 について

国際調査報告で示された文献 1-2 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 1-2 には 2-アラルキル-3-スルホニルオキシプロピオン酸又は 2-アラルキル-3-ハロプロピオン酸をチオ酢酸塩と反応させて 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造する方法が記載されている。

請求の範囲 1-19, 39-51 について

国際調査報告で示された文献 1-3 により進歩性を有しない。

文献 1 には 2-アラルキル-3-スルホニルオキシ-1-プロパノールを酸化して 2-アラルキル-3-スルホニルオキシプロピオン酸を製造することが、文献 3 には 一級アルコールを過マンガン酸塩で酸化してカルボン酸を製造することが記載されているから、文献 1 の酸化反応において文献 3 の過マンガン酸塩を用いることは当業者が適宜なし得ることである。

501, 731

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月24日 (24.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/059869 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 309/66, 303/30, 327/32
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00329
- (22) 国際出願日: 2003年1月17日 (17.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 17-July-02
特願2002-009259 2002年1月17日 (17.01.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島3丁目2番4号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 布施 佳秀
- (FUSE, Yoshihide) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 木下 浩一 (KINOSHITA, Koichi) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 川寄 宏明 (KAWASAKI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 安富 康男, 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒532-0011 大阪府 大阪市 淀川区西中島5丁目4番20号 中央ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,

[統葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 2-ARALKYLPROPIONIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アラルキルプロピオニ酸誘導体の製造方法

(57) Abstract: A process for easily and industrially advantageously producing a high-purity 2-aralkyl-3-acetylthiopropionic acid and a high-purity 2-aralkylpropionic acid having a leaving group in the 3-position from easily available compounds. A 2-aralkyl-1-propanol having a sulfonyloxy group or halogen atom in the 3-position is oxidized with a permanganic acid salt under acidic conditions to produce a high-purity 2-aralkylpropionic acid having sulfonyloxy or the halogen in the 3-position. This acid is reacted with a thioacetic acid salt in the presence of water to produce a high-purity 2-aralkyl-3-acetylthiopropionic acid.

(57) 要約:

本発明は、2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオニ酸、および、3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオニ酸を、入手容易な化合物から、高い純度で、簡便にかつ工業的に有利に製造する方法を提供する。

3位にスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を有する2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化して、3位にスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を有する高純度の2-アラルキルプロピオニ酸を製造する。更に、これを、水存在下、チオ酢酸塩と反応させて、高純度の2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオニ酸を製造する。

WO 03/059869 A1



NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

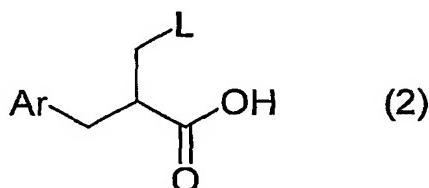
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

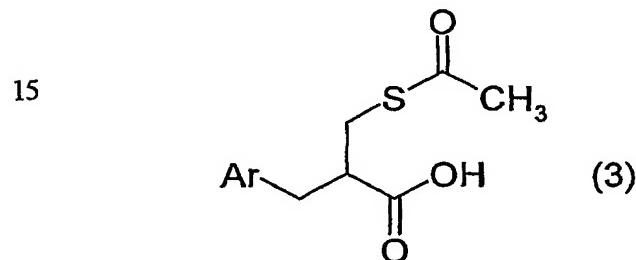
2-アラルキルプロピオン酸誘導体の製造方法

技術分野

5 本発明は、下記一般式(2)；



10 (式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキルプロピオン酸、とりわけ、光学活性な2-アラルキルプロピオン酸、及び、下記一般式(3)；



(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表す)で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、とりわけ、光学活性な2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造法に関する。該化合物は、エンケファリナーゼ阻害やACE阻害等の活性作用を有する鎮痛剤や血圧降下剤等、医薬その他の分野で使用され得る製造中間体として極めて有用な化合物である。

25

背景技術

従来、光学活性な2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法としては、2-アラルキルアクリル酸へのチオ酢酸の付加反応による方法（特開平2-157260号公報、特開昭62-270555号公報、J. Med. C

hem. 37, 2461-2476 (1994)) が知られているが、該方法により得られる 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸は、一般的にラセミ体であることから、医薬用途等に有用な光学活性体を取得する上では、光学分割的手法を用いて所望の光学活性体を分離取得する操作が必要である。

5 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の光学分割に関して種々の方法が報告されているが（特開平11-228532号公報、特開平8-59606号公報、J. Med. Chem. 35, 602-608 (1992) ）、いずれも光学分割の効率が悪く、用いる光学分割剤が高価であり、また煩雑な操作を要するなど、工業的に有用な方法とはいえない。

10 また、光学活性な 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造するための別の方法として、該化合物の前駆物質である 3 位に脱離基を有する光学活性 2-アラルキルプロピオン酸を、立体を維持したまま、3 位脱離基をチオ酢酸で置換する方法が開示されている。例えば、

(i) 光学活性 2-ベンジル-3-ヒドロキシプロピオン酸から、光延型反応（アゾジカルボン酸ジエステル／トリフェニルホスフィンとチオ酢酸）を利用して、テトラヒドロフラン中、アセチルチオ化する方法（特表平11-503470号公報）、

(ii) 光学活性 2-ベンジル-3-クロロプロピオン酸とチオ酢酸カリウムをジメチルアセトアミド中、ヨウ化カリウムの存在下に反応して、アセチルチオ化する方法（Aust. J. Chem. 51, 511-514, (1998) ）、

(iii) 光学活性 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸にチオ酢酸と塩基、またはチオ酢酸のカリウム塩をメタノール中で作用させて、アセチルチオ化する方法（WO 98/05634号公報）

等を挙げることができる。

25 しかしながら、(i) の方法では、高価で工業的に取り扱いに制限のある試剤を必要とし、また収率も 82% と必ずしも満足できるものではない。また (ii) の方法では、収率が 54% と極めて低く、工業的な利用には問題が多い。

これらに対して、(iii) の方法は、上記方法に比べ反応収率が高く（約 95%）、工業的に使用しうる方法である。しかしながら、本発明者らによる詳細

な検討の結果、種々の不純物、例えば、目的化合物が脱アセチル化された2-アラルキル-3-メルカプトプロピオン酸（以下、脱アセチル体ともいう）やその類縁不純物等が副生することが分かった。このような不純物副生は、目的化合物の品質および収率の低下を招き、医薬品製造等、僅かな不純物も低減して高品質化を図ることが望まれる分野においては、改善すべき課題を有している。

5 このように、3位に脱離基を有する光学活性2-アラルキルプロピオン酸の立体を維持したまま、3位脱離基をチオ酢酸で置換することにおいて、不純物の副生を効果的に抑制し、高い品質と収率を得ることができる、簡便で、かつ、工業的に優れた、光学活性2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法を開発することが望まれていた。

一方、上記2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造中間体として有用な、3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸の製造方法としては、3位に脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノールを酸化して製造する方法が知られている。例えば、

- 15 (i v) 光学活性2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノールを、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ（TEMPO）誘導体を触媒として、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いて酸化する方法、および
(v) Jones試薬で酸化する方法（以上、WO 98/05634号公報）
(vi) 2-ベンジル-3-ヨード-1-プロパノールをJones試薬で酸化
20 する方法（J. Am. Chem. Soc. 116, 7475-7480 (1994)）

などを挙げができる。

しかし、(i v) の方法では、用いるハロゲン系酸化剤に由来する、芳香環がハロゲン化された化合物などの不純物副生（約1～3%）が避けられず、また、これら不純物を除去して精製するには多大なる労力を要する。また(v) や(vi) の方法では、クロム金属化合物を用いている。クロム金属化合物は、取り扱い上の制約や、猛毒性廃棄物の処理／管理に多大なる負荷を要すること、人や環境に対する悪影響が懸念されることから工業生産での使用は好ましくなく、また、経済性の面でも不利が多い。従って、こういった試剤の工業生産での使用は避け

るべきである。

なお、3位に脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノールに対して、上記以外の酸化方法を適用した例は報告されていない。

このような現状から、不純物の副生が抑えられ、簡便で、かつ、工業的にも優れた、3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸、とりわけ光学活性な3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸を製造する方法の開発が望まれていた。

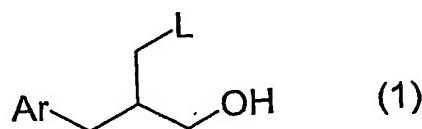
発明の要約

本発明は、上記現状に鑑み、3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸、および2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、とりわけ医薬その他の分野で使用される製造中間体として極めて有用な、3位に脱離基を有する光学活性2-アラルキルプロピオン酸、および光学活性2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を、高純度で、経済的にかつ工業的に有利に製造する方法を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記課題を解決すべく銳意研究を重ねた結果、3位に脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化することにより、前記芳香環がハロゲン化された不純物などを副生することなく、また化合物中の脱離基が侵されることなく、高い収率で、高純度の3位が脱離基で置換された2-アラルキルプロピオン酸を製造できることを見出した。

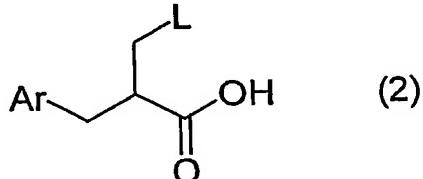
また、3位が脱離基で置換された2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることにより、副生する不純物を極めて低位に抑制して、高い収率で、極めて高純度の2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造できることも見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)；



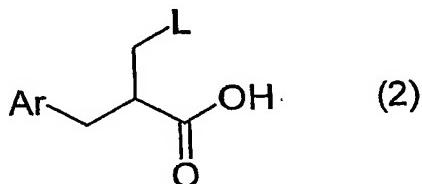
(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化することを特徴とする、下記一般式(2)；

5



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸の製造方法である。

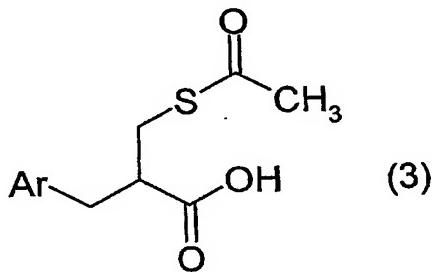
また、本発明は、下記一般式(2)；



15

(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることを特徴とする、下記一般式(3)；

20



(式中、Arは前記に同じ)で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法である。

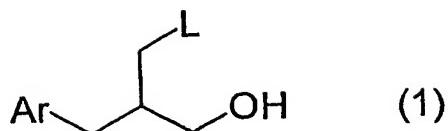
25

発明の詳細な開示

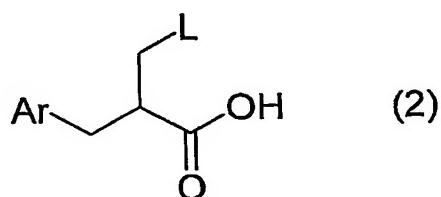
以下に本発明を詳細に説明する。

本発明では、

工程a) 下記一般式(1)；



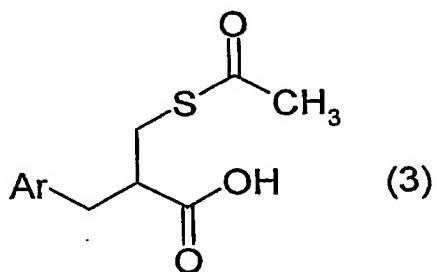
5 (式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lは
スルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキル-1
-プロパノールを酸化して、下記一般式(2)；



10

(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸を製造
し、

工程b) 前記一般式(2)で表される化合物の脱離基Lを、チオ酢酸で置換して、
15 下記一般式(3)；



20

(式中、Arは前記に同じ)で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロ
ピオン酸を製造する。

上記化合物(1)、(2)および(3)においては、Arは置換されていてもよい
炭素数6～18のアリール基を表す。

25 上記アリール基としては特に限定されないが、例えば、置換されていてもよい
フェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基等が挙げられる。上記アリ
ール基としては、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ
基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基が好ましく、フェニ
ル基がより好ましい。

上記化合物（1）および（2）において、脱離基Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す。

スルホニルオキシ基としては特に限定されないが、例えば置換されていてよい炭素数1～6の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、また5は置換されていてよい炭素数6～18のアリールスルホニルオキシ基が好ましい。上記スルホニルオキシ基の置換基としては、例えば、メチル基、ハロゲン原子、ニトロ基等が挙げられる。

上記アルキルスルホニルオキシ基の具体的な例としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等を挙げることができ、上記アリールスルホニルオキシ基としては、トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、o-、p-或いはm-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等を挙げができる。中でもメタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基が好ましく、メタヌスルホニルオキシ基がより好ましい。

15 脱離基Lがハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができ、なかでも塩素原子、臭素原子が好ましい。

また、上記化合物（1）および（2）において、Arがフェニル基、Lがメタヌスルホニルオキシ基であることが好ましい。

20 次に、各工程について説明する。

工程a)

本工程で用いられる3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子といった脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノール（1）は、公知の方法、例えば、WO 98/05634号公報、Synthesis, 1427-31 (1995)、J. Am. Chem. Soc. 116, 7475-7480 (1994)に記載の方法などにより得ることができる。

本工程では、上記一般式（1）で表される3位に脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化して、上記

一般式（2）で表される3位に脱離基を有する2-アルキルプロピオン酸を製造する。

本工程では、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて上記化合物（1）を酸化することが好ましい。具体的には、酸性水溶液中に、上記化合物（1）を添加し、これに過マンガン酸塩を添加して、好ましくは過マンガン酸塩を徐々に添加することにより、酸化反応を行うことができる。

該反応は、一般的には固液の不均一系で行われるが、クラウンポリエーテルなどを用いて、過マンガン酸塩を可溶化して用いることもできる。

上記反応で用いる過マンガン酸塩としては特に限定されないが、過マンガン酸アルカリ金属塩が好ましく、例えば、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウムなどを挙げることができ、特に過マンガン酸カリウムが好ましい。これらは単独で用いてもよく、二種以上を併用してもよい。

上記反応における過マンガン酸塩の使用量としては、一般的には反応基質である化合物（1）に対して1～10当量が用いられるが、好ましくは1.5～5当量であり、より好ましくは2～4当量である。

上記反応で用いる酸性水溶液とは、通常、酸性と定義されるpH領域にある水溶液であれば特に限定されず、一般的にはpH7より低いpHを示す水溶液であればよいが、好ましくはpH6以下であり、より好ましくはpH5以下の水溶液である。

上記過マンガン酸塩を用いて酸化反応を行うと、一般的には反応の進行に伴って、反応液は徐々にアルカリ性化されることから、反応液を酸性状態に保つ上では、予め過剰の酸を共存させる、または反応の進行に従って酸を添加することにより酸性状態を維持するのが好ましい。また、リン酸、ホウ酸、酢酸等のpH緩衝作用物質を共存させて、酸性状態を維持する方法も好ましく使用できる。これらの方法は、組み合わせて用いることもできる。

上記酸性水溶液に用いる酸としては、特に限定されず、反応に悪影響のない有機酸や無機酸が用いられる。また、これらの酸は、弱酸であっても強酸であってもよい。

前記有機酸の具体例としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフル

オロ酢酸などの脂肪族カルボン酸類；安息香酸などの芳香族カルボン酸類；メタシスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが挙げられるが、なかでも酢酸が好ましい。また無機酸の具体例としては、例えば、硫酸、塩酸、リン酸、ホウ酸、硝酸などを挙げることができ、なかでも硫酸が好適に用

5 いられる。これらの酸は、単独で用いてもよく、また二種以上を併用してもよい。

上記酸の使用量としては、反応混合物を酸性条件に保つことができる量であればよい。酸の種類により異なることから一概には云えないが、一般的には、上記過マンガン酸塩に対して1～20倍モルの酸を用いることが好ましく、より好ましくは1～10倍モルである。

10 上記反応においては、酸性水溶液を溶媒とすると、基質によっては懸濁状態となるが、これに過マンガン酸塩を添加して反応することで、目的化合物を得ることができる。また、反応に悪影響のない範囲で有機溶剤を併用し、酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒として用いてもよい。混合溶媒に基質を溶解して溶液状態とし、これに過マンガン酸塩を添加して反応を行うことも好ましい。これら有機溶

15 剤としては特に限定されないが、水と相溶性のある有機溶剤や水と相溶性のない有機溶剤であってもよい。また、これらから有機溶剤の種類を問わず二種以上を選択して併用することもできる。

ここで、水と相溶性のある有機溶剤とは、20°Cの温度において、水と等容量を激しく攪拌混合し、混合を停止後、流動が収まった後にも水と異相を形成しない有機溶剤である。一方、水と異相を形成して、二相以上の相を形成する性質を持つものが水と相溶性のない有機溶剤である。

まず、反応溶媒として、酸性水溶液に水と相溶性のある有機溶剤を併用する場合について記述する。

ここで用いられる有機溶剤としては、特に限定されず、不活性溶液であればよいが、一般的には、tert-ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、エタノールなどが挙げられ、なかでもtert-ブタノール、アセトンが好ましい。これら有機溶剤は、単独で用いてもよく、二種以上を併用してもよい。

酸性水溶液および水と相溶性のある有機溶剤の混合比率としては、酸性水溶液／水と相溶性のある有機溶剤の重量比として、90/10～10/90、好まし

くは80／20～20／80である。

なお上記併用においては、硫酸と水からなる酸性水溶液とアセトンとの混合溶媒系とすることが、目的物の収量、品質を高める観点より好ましい。

次に、酸性水溶液に水と相溶性のない有機溶剤を併用する場合について記述する。この場合、該反応は二相系反応となる。従って、酸性水溶液および水と相溶性のない有機溶剤の混合比率も任意である。

好ましい水と相溶性のない有機溶剤としては、特に限定されないが、例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどの酢酸エステル類；ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、イソオクタン、メチルシクロヘキサンなどの10 脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；メチルエチルケトン、ジイソプロピルケトンなどのケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類などを挙げることができる。特に、酢酸の炭素数1～6のアルキルエステルが好ましく、とりわけ酢酸エチルが15 好ましい。なお、これらは単独でも、二種以上を併用してもよい。

上記二相系での反応においては、相間移動触媒を併用することもできる。これらに用いる相間移動触媒は特に限定されないが、例えばカチオン活性剤として、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化トリカプリリルメチルアンモニウム、臭化トリオクチルメチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩を用いることができる。これは単独であっても、二種以上を併用してもよい。

上述した酸化反応における反応温度としては、反応が進行する温度であれば特に限定されず、用いる溶剤の沸点から氷結する温度の範囲で行うことができる。反応溶媒の種類により異なることから一概には云えないが、一般的には、-30 25 ℃以上40℃以下であり、好ましくは-20℃以上30℃以下である。本反応は比較的大きな発熱を伴う。反応温度の上昇は、収率、品質の低下を招くので、反応を適正に制御する上では、20℃以下、好ましくは10℃以下に冷却して反応を行うことが好ましい。一方、反応は低温ほど反応の完結に時間を要するので、工業的観点からは、-10℃以上の温度で反応を行うことが好ましい。

尚、特に、上記二相系反応を用いる場合には、反応温度の上昇や反応の長時間化に対しても、化合物の分解等から保護され易い状態にあることから、特に安定性に注意を払う必要もなく、工業的な面からも利点が多い。

上記酸化反応の完結後は、反応混合物中に存在する過剰の過マンガン酸塩や過マンガン酸塩の分解物などのマンガン化合物と目的化合物を分離する。この分離処理は、濾過等の固液分離操作によって行っても良いが、本発明者らは、マンガン化合物を還元剤で処理することにより、固液分離操作を要することなくマンガン化合物を容易に除去する方法を確立した。すなわち、酸性条件下に、還元剤で処理することによって、反応混合物中の上記マンガン化合物は水相に溶解し、有機溶剤を用いた抽出・分液といった簡便な操作で、目的化合物とマンガン化合物を分離することができる。

マンガン化合物を処理する際、用いる還元剤としては特に限定されないが、例えば、亜硫酸水；及び、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸アンモニウムなどの亜硫酸塩；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素アンモニウムなどの亜硫酸水素塩；ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムなどのピロ亜硫酸塩；亜ニチオン酸ナトリウム、亜ニチオン酸アンモニウムなどの亜ニチオン酸塩；チオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸カリウム、チオ硫酸アンモニウム、チオ硫酸カルシウムなどのチオ硫酸塩；亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸カルシウムなどの亜硝酸塩；蔥酸、グリオキシリ酸などのカルボン酸類；および、これらの水溶液を使用することができる。なかでも、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、および、それらの水溶液が好ましい。これらは、単独で用いることも、二種以上を併用することもできる。

ここで酸性条件下とは、通常、酸性と定義される pH 領域下であれば特に限定されないが、これはまた、酸性水溶液中であることも好ましく、一般的には pH 7 より低い pH を示す水溶液中であればよい。また、マンガン化合物が溶解する至適 pH 域に調整したものを用いることも好ましい。これはまた、用いる還元剤の種類により異なることから、一概には云えないが、通常、pH 5 以下であり、好ましくは pH 4 以下であり、さらに好ましくは pH 3 以下の水溶液である。従って、この pH 域に調整する上で、必要な量の硫酸や塩酸等の鉱酸類、またはグ

リオキシル酸などの有機酸類等の酸を用いて処理すればよい。これらはまた過剰に用いててもよい。

上記還元剤による処理は、一般的に発熱を伴うことから、処理温度を制御しながら還元剤を作用させるのが好ましい。通常、用いる溶剤が氷結しない温度以上、
5 30°C以下で処理するのが好ましい。

尚、一般的に、マンガン化合物を完全に溶解する上では、還元剤を、用いた過マンガン酸塩の1～3倍モル用いることが好ましく、また、還元剤処理による発熱が収まった後、5°C以上、用いる溶剤の沸点以下、好ましくは10°C以上、用いる溶剤の沸点以下の温度を保つことが好ましい。

10 上記処理により、マンガン化合物を水相に溶解させた後、有機溶剤で抽出して目的物を含む有機溶剤相（抽出液）を得る。有機溶剤相をさらに水洗して、マンガン化合物のさらなる低減除去を図ることも好ましい。

15 以上の操作により得られた目的物を含む抽出液から、溶剤を濃縮除去すると目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、さらに晶析精製やカラムクロマトグラフィー等の一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めることも好ましい。

次に、工程b)について記述する。

工程b)

20 本工程で用いられる3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する2-アラルキルプロピオン酸(2)は、上述した工程a)の方法によって製造されたものを用いることが好ましい。また、その他、公知の方法、例えば、WO 98/0
5634号公報、WO 98/05635号公報、特開平7-316094号公報、
Aust. J. Chem. 51, 511-514 (1998)、Chemisc
25 he. Berichte. 123, 635-638 (1990)、J. Am. C
hem. Soc. 116, 7475-7480 (1994)などに記載される方法によって製造したものであってもよい。

本工程では、上記化合物(2)を、水の存在下に、チオ酢酸塩と反応させて、前記2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸(3)を製造する。

本反応は、水の存在下で実施するものである。水の存在下に反応を行うと、不純物の副生を低位に抑制し、目的化合物（3）の収率、品質を高めることができる。特に、目的化合物（3）の脱アセチル化された2-アラルキル-3-メルカプトプロピオン酸（以下、脱アセチル体ともいう）やその類縁不純物、並びにその他不純物の副生を効果的に抑制して、高純度の目的化合物を高収率で製造することができる。

水を存在させる方法としては、水を単独溶媒として用いるのが簡便で、水による不純物副生抑制効果を最大化できるが、反応に悪影響のない範囲で有機溶剤を含んだ混合溶媒として水を用いてもよく、或いは、反応溶媒が有機溶剤であり、これに水を加えた混合溶媒として用いてもよい。

これらに用いる有機溶剤としては特に限定されず、水と相溶性のある有機溶剤や水と相溶性のない有機溶剤であってもよい。また有機溶剤は、プロトン性溶剤や非プロトン性溶剤であってもよい。ここで、「水と相溶性のある有機溶剤」、「水と相溶性のない有機溶剤」は、それぞれ工程a)で記載した定義に該当するものである。

水および水と相溶性のある有機溶剤からなる混合溶媒を用いる場合は、水の混合比率を高めて用いることが好ましい。この場合、水の混合比率が高い程、不純物副生を抑制する効果が高まり、より高純度の目的化合物（3）を得ることができる。

水と水と相溶性のある有機溶剤の混合比率は、有機溶剤の種類や目標とする目的化合物の品質にもよるが、水／水と相溶性のある有機溶剤の重量比として、一般的には10／90以上、より好ましくは20／80以上、更に好ましくは30／70以上である。また、水と水と相溶性のある有機溶剤の混合比率を50／50以上として、より高純度の目的化合物（3）を得ることも好適である。

上記水と相溶性のある有機溶剤の種類としては、特に限定されず、該反応に悪影響のない有機溶剤から選択して用いることができる。具体的には、例え、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、メトキシエタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチ

ルー2—ピロリドンなどのアミド類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのリン酸アミド類などが挙げられる。これら有機溶剤の内、目的化合物を高品質化する上では、プロトン性溶剤が好ましく、特にアルコール類、中でも炭素数の少ない低級のアルコール類、とりわけ炭素数1～3のアルコールが好ましく、メタノールが最も好ましい。これら有機溶剤は、単独で用いても、二種以上を併用してもよい。

次に、水および水と相溶性のない有機溶剤からなる混合溶媒系を用いる場合について記述する。この場合、本反応は二相系反応となる。このため、水単独溶媒系で反応を行った場合と同様に、水による最大の不純物副生抑制効果を得ることができ、水と水と相溶性のない有機溶剤の混合比率も任意に設定できる。さらに、水と相溶性のない有機溶剤を併用することは、本反応における不純物副生抑制の観点からは、更に好ましい特性を付与することが分かった。すなわち、水と相溶性のない有機溶剤を併用することで相間移動型の反応様式が付与され、これによつて、分解反応などに起因する不純物の副生が効果的に抑制され、本反応における不純物の副生抑制効果を一段と高める相加的な寄与を示すことが分かった。

好ましい水と相溶性のない有機溶剤としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどの酢酸エステル類；ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、*t*-*e*-*r*-*t*-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類などを挙げることができる。なかでも芳香族炭化水素類や酢酸の炭素数1～6のアルキルエステル類が好ましく、とりわけトルエン、酢酸エチルがより好ましい。なお、これらは、単独で用いても、二種以上を併用してもよい。

上記二相系での反応においては、相間移動触媒を併用することもできる。これらに用いる相間移動触媒としては特に限定されないが、例えば、工程a)の説明で記載した四級アンモニウム塩などを触媒量添加して反応を行うこともできる。

本反応の反応温度は特に限定されず、用いる溶媒系の沸点から凝固点の範囲で

行うことができる。具体的には、用いる反応溶媒の種類によって異なることから一概には云えないが、工業的な観点からは、一般的に－20℃以上80℃以下、好ましくは－10℃以上70℃以下、より好ましくは0℃以上60℃以下である。本反応は低温ほど反応の完結に時間を要する。工業的観点から24時間以内に反5 応を完結させる上では、20℃以上で反応を行うことが好ましく、40℃前後で好適に反応を行うことができる。

本反応に用いるチオ酢酸塩は、その塩の形態で反応に供することが好ましい。このような観点からは、チオ酢酸塩を用いることが好ましい。チオ酢酸塩としては、特に限定されないが、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リ10 チウム、チオ酢酸セシウムなどのチオ酢酸アルカリ金属塩；チオ酢酸カルシウム、チオ酢酸マグネシウム、チオ酢酸バリウムなどのチオ酢酸アルカリ土類金属塩；チオ酢酸アンモニウムなどのチオ酢酸アミン塩などを挙げることができる。工業的には、チオ酢酸アルカリ金属塩が好ましく、チオ酢酸のナトリウム塩やカリウム塩がより好ましい。これらは、単独で用いても、二種以上を併用してもよい。

15 上記チオ酢酸塩の使用量としては、特に限定されず、基質に対し、一般的には1～3当量であるが、好ましくは1～2当量であり、より高い品質を得る上では、1.5当量を用いることが最も好ましい。

なお、チオ酢酸と塩基を用いて反応系中で上記チオ酢酸塩を形成させてもよい。チオ酢酸塩を反応系中で形成させる場合、一般的には、チオ酢酸の溶液に塩基を20 添加して、チオ酢酸塩を形成した後に基質を加えて反応させるが、チオ酢酸と基質を含む溶液に塩基を添加して、チオ酢酸塩を形成しながら反応を行うこともできる。チオ酢酸と基質を含む溶液に塩基を添加する場合、反応の進行に伴って変化するpHを、反応の至適pH域に維持しつつ、連続的に塩基を添加して反応を行ふことも好ましく実施できる。また、この際、リン酸、ホウ酸、酢酸などのp25 H緩衝作用物質を共存させる等の方法を併用してもよい。

ここで用いる塩基としては、特に限定されないが、例えば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム三級ブトキシドなどのアルコキシアルカリ金属塩；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチ

ウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；炭酸カルシウム、炭酸バリウムなどの炭酸アルカリ土類金属塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどのアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属塩；トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリンなどの三級アミン類；テトラブチルアンモニウム水酸化物などの四級アンモニウム水酸化物などを挙げることができる。工業的な観点からは、好ましくは、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属水酸化物、アルコキシアルカリ金属塩などであり、より好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなどである。これらは単独または二種以上を併用してもよい。

尚、塩基の使用量は特に制限されないが、一般的には、用いるチオ酢酸に対して0.8当量以上であり、より好ましくは1.0当量である。

本反応は、不活性ガス中で実施することが好ましく、一般的には窒素やアルゴン雰囲気下で行うとよい。

反応終了後、反応液から目的化合物を取得する上では、一般的な抽出溶剤で抽出するとよい。また、抽出液をさらに水洗することも好ましい。得られた抽出液を濃縮すると、目的化合物が得られる。このようにして得られる目的化合物は、ほぼ純粋なものであるが、カラムクロマトグラフィーなどの精製を行って、さらに高純度化することもできる。

ここで、本発明の好ましい実施形態を記述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

まず、工程a)に関し、反応基質として(S)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシー-1-プロパノールを用いて、(R)-2-ベンジル-3-メタノスルホニルオキシプロピオン酸を製造する場合について記述する。

一つの好ましい実施形態としては、例えば、(S)-2-ベンジル-3-メタノスルホニルオキシー-1-プロパノールを酢酸エチルと水の混合溶媒に溶解し、酢酸酸性条件下に、過マンガン酸カリウム3.0当量（基質に対する当量、以後

も同じ) を加えて反応させる方法である。

別の好ましい実施形態としては、(S)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノールを、アセトンと水の混合溶媒に溶解し、硫酸酸性条件下に、過マンガン酸カリウム3.0当量を加えて反応させる方法である。

5 次に、工程b) に関し、反応基質として(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸を用いて、(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造する場合について記述する。

一つの好ましい実施形態としては、例えば、(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸と、チオ酢酸カリウム1.5当量とを、窒素雰10 囲気下、水とトルエン、または水と酢酸エチルの混合溶媒の二相系で、40°Cで反応させて目的物を得る方法である。

別の好ましい実施形態としては、(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸とチオ酢酸カリウム1.5当量を、窒素雰囲気下、水溶媒中、40°Cで反応させて目的物を得る方法である。

15 また別の好ましい実施形態としては、(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸とチオ酢酸カリウム1.5当量を、窒素雰囲気下、水とメタノールの50対50容量混合溶媒中、40°Cで反応させて目的物を得る方法である。

20 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

なお、化合物(1)、(2)および(3)の化学純度分析は、以下の液体クロマトグラフィーを用いて行った。

25 カラム：ナカライトスク製 COSMOSIL 5C18-AR II 250mm
×4.6mm I.D. 5 μm

溶離液：7.35 mMリン酸緩衝液(pH4) / アセトニトリル = 65 / 35 (v/v)

流速：1.0 ml/min

検出：UV 210 nm

カラム温度：40°C

また、化合物（1）の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーを用いて行った。

5 カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250 mm × 4.6 mm

I. D. 10 μm

溶離液：n-ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸=80／20／0.
1 (v/v/v)

流速：1.0 ml/min

10 検出：UV 210 nm

カラム温度：40°C

また、化合物（2）の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250 mm × 4.6 mm

15 I. D. 10 μm

溶離液：n-ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸=80／20／0.
1 (v/v/v)

流速：0.5 ml/min

検出：UV 210 nm

20 カラム温度：40°C

化合物（3）の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250 mm × 4.6 mm

I. D. 10 μm

25 溶離液：n-ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸=90／10／0.
1 (v/v/v)

流速：0.5 ml/min

検出：UV 210 nm

カラム温度：40°C

(実施例 1) (R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

(S) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノール 2.

4.4 g (10.0 mmol、光学純度 98.5% ee) を水 25 ml と酢酸エチル 25 ml の混合溶媒に溶解し、これに酢酸 12.0 g (200.0 mmol、20 当量) を加え、5°C に冷却した混合液に、過マンガン酸カリウム 4.74 g (30.0 mmol、3.0 当量 (基質に対する当量、以下も同じ)) を 4 時間で添加し、攪拌しながら、さらに 2 時間反応した。

反応終了後、同温度で 15% 硫酸を加えながら、混合液を pH 1 に維持しつつ、10 亜硫酸水素ナトリウム 6.2 g を徐々に加え、この混合物を 15°C に暖めると、透明な二相の混合液が得られた。水相を分離し、有機相を水 20 ml で 2 回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、(R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸が 2.36 g 含有されていた。収率 91.5%、純度 97.5% 以上、光学純度 98.5% ee、芳香環がハロゲン化 15 された不純物は認められなかった。

(参考例 1) (R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

実施例 1 で得られた (R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 2.29 g に、トルエン 10 ml を加え、35°C に加熱して攪拌を行う 20 と、結晶が析出した。この混合液にヘキサン 10 ml を添加した後、25°C に冷却し、析出した結晶を濾過で取得した。結晶をトルエン 5 ml とヘキサン 10 ml の混合液で洗浄し、減圧乾燥して、目的化合物 (R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 2.20 g を得た。収率 96.0%、純度 99.0% 以上、光学純度 98.8% ee。

25

(実施例 2) (R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

(S) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノール 2.

4.4 g (10.0 mmol、光学純度 98.5% ee) を水 6 ml と酢酸エチル 10 ml の混合溶媒に溶解し、これに酢酸 6.0 g (100.0 mmol、10

当量) を加え、5 °Cに冷却した混合液に、過マンガン酸カリウム 4. 74 g (3 0. 0 mmol、3. 0 当量) を4 時間で添加し、攪拌しながら、さらに2 時間反応した。

反応終了後、同温度で15 %硫酸を加えながら、混合液を pH 1 に維持しつつ、
5 亜硫酸水素ナトリウム 4. 2 g を徐々に加え、この混合物を15 °Cに暖めると、
透明な二相の混合液が得られた。水相を分離し、有機相を水 5 ml で2 回洗浄し
た後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、(R) - 2 - ベンジル - 3
- メタンスルホニルオキシプロピオン酸が 2. 33 g 含有されていた。収率 90.
1 %、純度 97. 5 %以上、光学純度 98. 5 %ee、芳香環がハロゲン化され
10 た不純物は認められなかった。

(実施例 3) (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸

実施例 1 で、反応時に臭化テトラ - n - プチルアンモニウム 0. 64 g (2.
0 mmol) が共存する以外は同様に反応を行い、目的化合物 (R) - 2 - ベン
15 ジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸 2. 38 g を含有する油状物を得た。収率 92. 0 %、純度 97. 5 %以上、光学純度 98. 5 %ee、芳香環
がハロゲン化された不純物は認められなかった。

(実施例 4) (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸

20 (S) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - プロパノール 2.
44 g (10. 0 mmol、光学純度 98. 5 %ee) を、15 %硫酸 25 ml とアセトン 12. 5 ml の混合溶媒に溶解し、5 °Cに冷却した後、過マンガン酸カリウム 4. 74 g (30. 0 mmol、3. 0 当量) を4 時間かけて添加し、攪拌しながら、さらに1 時間反応した。

25 反応終了後、酢酸エチル 60 ml を加え、同温度を維持しながら、これに亜硫酸水素ナトリウム 3. 64 g を加えると、透明な二相の溶液が得られた。この時 pH は 1 であった。水相を分離し、有機相を水 20 ml で二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物 (R) - 2 - ベンジル - 3
- メタンスルホニルオキシプロピオン酸が 2. 34 g 含有されていた。収率 90.

7%、純度97.5%以上、光学純度98.5%ee、芳香環がハロゲン化された不純物は認められなかった。

(実施例5) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

5 参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸90.0g(0.348mmol、光学純度98.5%ee)を、水450mlとトルエン1350mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム59.7g(0.523mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40°Cで24時間反応した。反応終了後、20°Cに冷却し、混合液に硫酸10 30.8gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水450mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸82.1gが含有されていた。収率99.0%、純度98.9%、脱アセチル体0.1%、光学純度98.5%ee。

15

(実施例6) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%ee)を、水50mlと酢酸エチル150mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40°Cで24時間反応した。反応終了後、20°Cに冷却し、混合物に硫酸20 3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸9.1gが含有されていた。収率25 98.8%、純度98.4%、脱アセチル体0.2%、光学純度98.5%ee。

(実施例7) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%ee)

を水200mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40°Cで24時間反応した。反応終了後、20°Cに冷却し、酢酸エチル200mlを添加した混合物に硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸が9.0g含有されていた。収率97.5%、純度97.0%、脱アセチル体0.6%、光学純度98.5%e.e.

10 (実施例8) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%e.e.)を水100mlとメタノール100mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40°Cで24時間反応した。反応終了後、20°Cに冷却し、酢酸エチル200mlを添加した混合物に硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸8.9gが含有されていた。収率96.8%、純度96.3%、脱アセチル体1.7%、光学純度98.5%e.e.

(実施例9) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%e.e.)を水40mlとメタノール160mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40°Cで24時間反応した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、20°Cで酢酸エチル100mlを添加した混合物に、硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧

濃縮した。得られた油状物には、目的化合物 (S) - 2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸 8.8 g が含有されていた。收率 95.8%、純度 95.7%、脱アセチル体 2.6%、光学純度 98.5% e.e.

- 5 (比較例 1 ~ 10) (S) - 2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸
(R) - 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 1.0 g (3.87 mmol) 及び、チオ酢酸カリウム 0.66 g (5.81 mmol, 1.5 当量) を以下の表に示す各溶媒 10 ml に溶解し、窒素雰囲気下、混合液を攪拌しながら 40°C で 7 時間反応すると、何れも原料の消失を認めた。反応終了後、
10 20°C に冷却し、これに酢酸エチル 50 ml と水 10 ml を加え、硫酸を加えて酸性化 (pH 1) した。水相を分離した後、有機相を純水 10 ml で洗浄し、有機相を減圧濃縮して得られた油状物を液体クロマトグラフィーにて分析し、それぞれについて、目的化合物 (S) - 2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸と総不純物量の比 (HPLC; 面積百分率) を求めた。結果を表 1 に示す。

15 表 1

比較例	溶 媒	目的化合物： 総不純物量の比
1	メタノール	95 : 05
2	エタノール	90 : 10
3	2-プロパノール	79 : 21
4	ジメチルホルムアミド	69 : 31
5	トルエン	59 : 41
6	酢酸エチル	57 : 43
7	アセトニトリル	55 : 45
8	アセトン	52 : 48
9	1,4-ジオキサン	49 : 51
10	テトラヒドロフラン	45 : 55

20

25 産業上の利用可能性

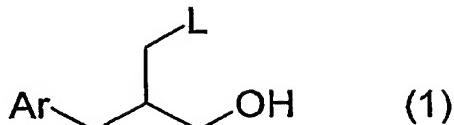
本発明は、上述の構成よりなるものであり、2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、および、3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する2-アラルキルプロピオン酸、とりわけ、医薬その他の分野で使用される製造中間体として極めて有用な、光学活性2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン

酸、および、3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する光学活性2-アラルキルプロピオン酸を、高い純度で、簡便にかつ工業的に有利に製造する方法を提供することができる。

請求の範囲

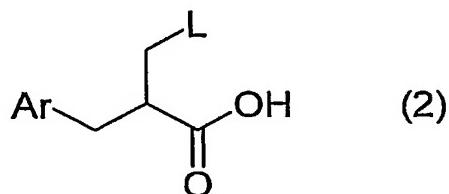
1. 下記一般式 (1) ;

5



(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化することを特徴とする、下記一般式(2)；

10



15 (式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸の製造方法。

20

2. Arが、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

3. Arが、置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

25 4. Lが置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、または置換されていてもよい炭素数6～18のアリールスルホニルオキシ基である請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の製造方法。

5. Lがメタンスルホニルオキシ基またはトルエンスルホニルオキシ基である

請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の製造方法。

6. Arがフェニル基、Lがメタンスルホニルオキシ基である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

5

7. Lがハロゲン原子である請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の製造方法。

8. 過マンガン酸塩が、過マンガン酸アルカリ金属塩である請求の範囲第1～10項のいずれか1項に記載の製造方法。

9. 過マンガン酸アルカリ金属塩が、過マンガン酸カリウムである請求の範囲第8項に記載の製造方法。

15 10. 酸性条件下が酸性水溶液中であり、酸性水溶液が、水と酢酸、または、水と硫酸からなるものである請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の製造方法。

20 11. 酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒を用いる請求の範囲第1～10項のいずれか1項に記載の製造方法。

12. 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、酸性水溶液との二相系で反応を行う請求の範囲第11項に記載の製造方法。

25 13. 水と相溶性のない有機溶剤が、酢酸の炭素数1～6のアルキルエステルである請求の範囲第12項に記載の製造方法。

14. 酢酸の炭素数1～6のアルキルエステルが酢酸エチルである請求の範囲第13項に記載の製造方法。

15. 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求の範囲第11項に記載の製造方法。

5 16. 水と相溶性のある有機溶剤が、アセトン、テトラヒドロフラン又はtert-ブタノールである請求の範囲第15項に記載の製造方法。

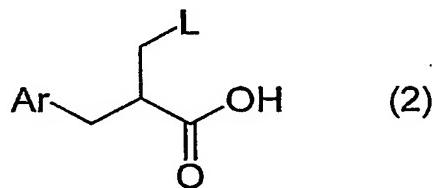
17. 酸性水溶液が硫酸と水からなり、アセトンとの混合溶媒系で反応を行う請求の範囲第16項に記載の製造方法。

10

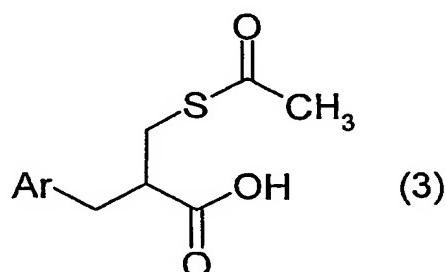
18. 反応後、酸性条件下に、還元剤で処理することを特徴とする請求の範囲第1～17項のいずれか1項に記載の製造方法。

15 19. 還元剤が、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、又は、それらの水溶液である請求の範囲第18項に記載の製造方法。

20. 下記一般式(2)；



(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることを特徴とする、下記一般式(3)；



(式中、 A_r は前記に同じ) で表される 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法。

5 21. A_r が、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基である請求の範囲第 20 項に記載の製造方法。

22. A_r が、置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲第 20 項に記載の製造方法。

10

23. L が、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、または置換されていてもよい炭素数 6 ~ 18 のアリールスルホニルオキシ基である請求の範囲第 20 ~ 22 項のいずれか 1 項に記載の製造方法。

15

24. L が、メタンスルホニルオキシ基またはトルエンスルホニルオキシ基である請求の範囲第 20 ~ 22 項のいずれか 1 項に記載の製造方法。

25. A_r がフェニル基、 L がメタンスルホニルオキシ基である請求の範囲第 20 項に記載の製造方法。

26. L がハロゲン原子である請求の範囲第 20 ~ 22 項のいずれか 1 項に記載の製造方法。

27. 反応溶媒が、水である請求の範囲第 20 ~ 26 項のいずれか 1 項に記載の製造方法。

28. 反応溶媒が、水および有機溶剤の混合溶媒である請求の範囲第 20 ~ 26 項のいずれか 1 項に記載の製造方法。

29. 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、水との二相系で反応を行う請求の範囲第28項に記載の製造方法。

5 30. 水と相溶性のない有機溶剤が、芳香族炭化水素または酢酸の炭素数1～6のアルキルエステルである請求の範囲第29項に記載の製造方法。

31. 水と相溶性のない有機溶剤が、トルエンまたは酢酸エチルである請求の範囲第30項に記載の製造方法。

10 32. 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求の範囲第28項に記載の製造方法。

15 33. 水と相溶性のある有機溶剤が、炭素数1～3のアルコール類である請求の範囲第32項に記載の製造方法。

34. 水と相溶性のある有機溶剤が、メタノールである請求の範囲第33項に記載の製造方法。

20 35. チオ酢酸塩が、チオ酢酸アルカリ金属塩である請求の範囲第20～34項のいずれか1項に記載の製造方法。

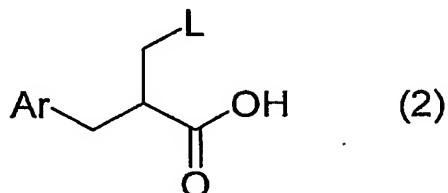
36. チオ酢酸アルカリ金属塩が、チオ酢酸カリウムである請求の範囲第35項に記載の製造方法。

25 37. チオ酢酸塩を、チオ酢酸と塩基を用いて系中で形成させる請求の範囲第20～36項のいずれか1項に記載の製造方法。

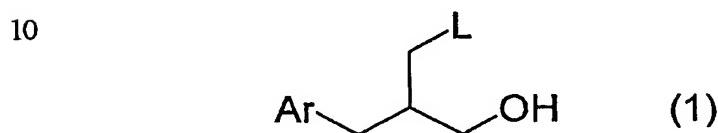
38. 反応を、不活性ガスの雰囲気下で実施することを特徴とする請求の範囲

第20～37項のいずれか1項に記載の製造方法。

39. 下記一般式(2)；



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸は、下記一般式(1)；



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて酸化して得られたものである請求の範囲第20～38項のいずれか1項に記載の製造方法。

40. 過マンガン酸塩が、過マンガン酸アルカリ金属塩である請求の範囲第39項に記載の製造方法。

20 41. 過マンガン酸アルカリ金属塩が、過マンガン酸カリウムである請求の範囲第40項に記載の製造方法。

42. 酸性条件下が酸性水溶液中であり、酸性水溶液が、水と酢酸、または、水と硫酸からなるものである請求の範囲第39～41項のいずれか1項に記載の製造方法。

25 43. 酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒を用いる請求の範囲第39～42項のいずれか1項に記載の製造方法。

4 4. 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、酸性水溶液との二相系で反応を行う請求の範囲第4 3項に記載の製造方法。

4 5. 水と相溶性のない有機溶剤が、酢酸の炭素数1～6のアルキルエステル
5 である請求の範囲第4 4項に記載の製造方法。

4 6. 酸性水溶液が酢酸と水からなり、酢酸エチルとの混合溶媒の二相系で反応を行う請求の範囲第4 5項に記載の製造方法。

10 4 7. 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求の範囲第4 3項に記載の製造方法。

4 8. 水と相溶性のある有機溶剤が、アセトン、テトラヒドロフラン又は
11 エタノールである請求の範囲第4 7項に記載の製造方法。

15 4 9. 酸性水溶液が水と硫酸からなり、アセトンとの混合溶媒系で反応を行う請求の範囲第4 8項に記載の製造方法。

5 0. 一般式(1)の化合物から一般式(2)への化合物への反応後、酸性条件下に、還元剤で処理することを特徴とする請求の範囲第3 9～4 9項のいずれか1項に記載の製造方法。

5 1. 還元剤が、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、又は、それらの水溶液である請求の範囲第5 0項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C309/66, 303/30, 327/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C309/00, 303/00, 327/00, 51/00, 57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 916654 A1 (Kaneka Corp.),	20-38
Y	19 May, 1999 (19.05.99), & WO 98/05634 A1 & US 6121477 A	1-19,39-51
X	EP 937710 A1 (Ajinomoto Co.),	20-38
Y	25 August, 1999 (25.08.99), & JP 11-315064 A & US 6031121 A	1-19,39-51
Y	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, "Shin Jikken Kagaku 15 Sanka to Kengen I-1", Maruzen Co., Ltd., 1976, pages 52 to 53	1-19,39-51

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2003 (07.05.03)Date of mailing of the international search report
20 May, 2003 (20.05.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C309/66, 303/30, 327/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C309/00, 303/00, 327/00, 51/00, 57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 916654 A1(Kaneka Corp.) 1999.05.19 & WO 98/05634 A1 & US 6121477 A	20-38 1-19, 39-51
X Y	EP 937710 A1(Ajinomoto Co.) 1999.08.25 & JP 11-315064 A & US 6031121 A	20-38 1-19, 39-51
Y	日本化学会編、新実験化学講座15 酸化と還元I-1, 丸善, 1976年, p. 52-53	1-19, 39-51

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.05.03	国際調査報告の発送日 20.05.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 前田 憲彦 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C309/66, 303/30, 327/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C309/00, 303/00, 327/00, 51/00, 57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 916654 A1 (Kaneka Corp.), 19 May, 1999 (19.05.99), & WO 98/05634 A1 & US 6121477 A	20-38 1-19,39-51
X Y	EP 937710 A1 (Ajinomoto Co.), 25 August, 1999 (25.08.99), & JP 11-315064 A & US 6031121 A	20-38 1-19,39-51
Y	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, "Shin Jikken Kagaku Koza 15 Sanka to Kengen I-1", Maruzen Co., Ltd., 1976, pages 52 to 53	1-19,39-51

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2003 (07.05.03)Date of mailing of the international search report
20 May, 2003 (20.05.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.